

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 J	1/05		A 6 1 J 1/00	3 5 1 A
A 6 1 K	9/107		A 6 1 K 9/107	J
			A 6 1 J 1/00	3 1 3 J

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平7-309819

(22)出願日 平成7年(1995)11月4日

(71)出願人 390003263

株式会社新素材総合研究所

東京都世田谷区大原2丁目21番13号

(72)発明者 磯野 啓之介

埼玉県川口市大字安行藤八46番地112

(72)発明者 本林 博志

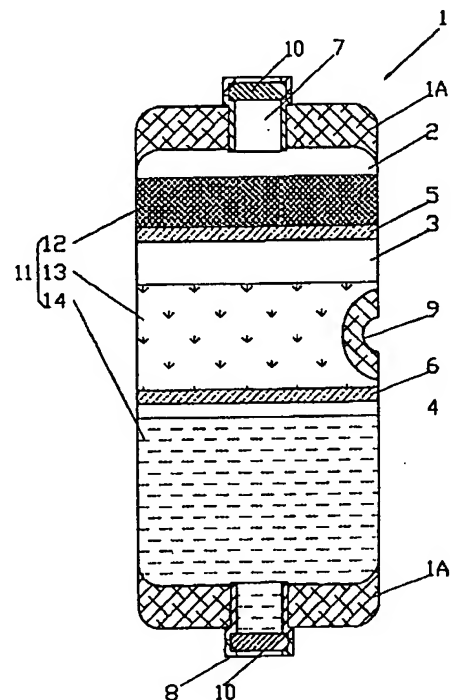
東京都新宿区矢来町52番地

(54)【発明の名称】 脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器

(57)【要約】

【目的】 アシドーシス等により腎障害、下痢、嘔吐等の生じることがなく、また脂肪乳剤を安定に維持できる脂肪乳剤を含む輸液剤の容器を提供。

【構成】 脂肪乳剤を含む輸液剤が充填された輸液容器において、上記容器は柔軟なプラスチック容器からなり、該容器内が複数の室を有し、該室と室との隔離壁の全部又は一部は上記容器外からの隔離開放が可能で該室と室とを連通可能にする隔離開放手段で形成され、上記一の室にはPH値が6.5～10.0に維持された脂肪乳剤が収容され、上記二の室にはPH値が3.5～6.5に維持された糖質溶液が収容されていることを特徴とする。



#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 脂肪乳剤を含む輸液剤が充填された輸液容器において、

上記容器は柔軟なプラスチック容器からなり、該容器内に複数の室を有し、該室と室との隔離壁の全部又は一部は上記容器外からの隔離開放が可能で該室と室とを連通可能にする隔離開放手段で形成され、

上記一の室にはPH値が6.5～10.0に維持された脂肪乳剤が収容され、

上記二の室にはPH値が3.5～6.5に維持された糖質溶液が収容されていることを特徴とする脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器。

【請求項2】 上記請求項1記載の輸液容器において、上記脂肪乳剤及び糖質溶液の室以外に、PH値が5.5～7.5に維持されたアミノ酸製剤を収容した室が設けられていることを特徴とする輸液容器。

【請求項3】 上記隔離壁を開放した後の上記輸液剤のPH値が5.5～8.0の範囲にあることを特徴とする請求項1又は2記載の輸液容器。

【請求項4】 上記脂肪乳剤が収容される上記一の室には、重炭酸塩が含有されることを特徴とする請求項1又は2記載の輸液容器。

【請求項5】 上記輸液剤中のアセテート、又はラクテートの含有量が40～0mEq/Lに抑えられることを特徴とする請求項4記載の輸液容器。

【請求項6】 上記隔離開放手段が剥離可能なピールシール部であることを特徴とする請求項1～5の何れかに記載の輸液容器。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器に関するものであり、より詳細には、脂肪乳剤の乳化物が長期間安定に維持され、かつ、その輸液剤等において従来から問題となっている肝障害者等に見られるアシドーシス症状の緩和や輸液時の嘔吐、悪寒等を軽減する脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器に関するものである。

##### 【0002】

【従来の技術】栄養輸液には、末梢静脈からの可及的高カロリー投与と高カロリー輸液剤による中心静脈経路からの投与がある。栄養輸液は病態の安定している患者の術前術後の栄養管理・栄養補給、低栄養状態の改善、縫合不全の治療等に適用される。栄養輸液は、三大栄養素である糖質、アミノ酸、及び脂肪と一緒に投与される。糖質は、主に末梢静脈からの輸液で5～10重量%の糖濃度範囲で用いられ、中心静脈からの輸液で10～50重量%の糖濃度範囲で用いられる。10重量%以上の高張糖液を末梢静脈より用いると、血栓性静脈炎を起こし、疼痛、腫脹、発赤等の症状とともに静脈の閉塞を起こし投与不能となる。このため、高カロリー輸液剤の場

合は中心静脈経路から投与される。糖質は主にグルコースであるが、この他に、フルクトース、キシリトース、ソルビトース等も用いられる。

##### 【0003】アミノ酸製剤としては、必須アミノ酸

(E)と非必須アミノ酸(N)とが配合され、その配合比はほぼ1程度に維持される。またアミノ酸投与は十分量の糖質と併用投与することが必要であり、アミノ酸中の窒素1gに対する投与カロリー量の割合は150～200を目標としている。また、肝性昏睡に陥った患者には分岐鎖アミノ酸製剤が投与される。従って、一般に使用されるアミノ酸は、グリシン、L-アラニン、L-プロリン、L-アスパラギン酸、L-セリン、L-チロシン、L-グルタミン酸、L-システイン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-ヒスチジン等がある。アミノ酸は、遊離アミノ酸だけでなく、その無機塩類、有機塩類、生体内で加水分解可能なエステル、2以上のペプチド等のようにダイマーとして使用される場合もある。

【0004】脂肪乳剤は、糖質と異なり等張で浸透圧利尿の心配がない、エネルギー量が高い、末梢静脈から投与できる、等の利点を有しており、また高カロリー輸液剤に必要なものである。脂肪乳剤は油脂を乳化剤を用いて水に分散させて調製した水中油型乳化剤が用いられる。通常、乳化剤の調製は、精製水に油脂及び乳化剤を加えた後、攪拌して粗乳化液を調製し、粗乳化液を高圧乳化法により乳化することにより行われる。脂肪乳剤の平均粒径は、通常1μm前後であるが、安定化を図るために比較的細かく調製され、0.1～0.3μm程度に調製される。脂肪乳化剤に用いられる油脂としては、食用油であれば植物油、動物油の何れの使用もなされ、例えば、大豆油、綿実油、サフラワー油、トウモロコシ油、椰子油、シソ油、エゴマ油等の植物油、肝油等の魚油、またはこれらから抽出、或いは合成される脂肪酸グリセリド類等である。乳化剤としては、従来から使用される医薬製剤の乳化剤等が用いられ、卵黄リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質、レシチン、グリセリン及びその他の非イオン性界面活性剤等である。

【0005】また高カロリー輸液剤には、上記三大栄養素の他に電解質が適宜用いられる。例えば、電解質としては、Naが0～160mEq/L、Kが0～50mEq/L、Mgが0～20mEq/L、Caが0～20mEq/L、Clが0～160mEq/L、ホスフェート0～20mEq/L、アセテート又はラクテートが0～70mEq/L、サルフェートが0～20mEq/L、グルコネートが0～20mEq/Lの範囲で用いられる。また、必要により亜鉛、鉄、マンガン、銅などの重金属塩やビタミン類が用いられる。ナトリウム、カリ

ウム、マグネシウムなどにあつては、塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、グルコン酸塩、グリセロリン酸塩として用いられ、カルシウムにあつては、グリセロリン酸塩として用いられる。また、沈殿などを生じないようにリン供給を十分にするために、多価アルコール又は糖のリン酸エステルなどが用いられる。ビタミン類にはビタミンA、ビタミンB類、ビタミンC、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類などが用いられる。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、脂肪乳剤を含む輸液剤は、上述配合で投与或いは保存しておく以下の問題点が生じる。第一に、脂肪乳剤は、そのPH値により安定性が極めて悪くなることがある。例えば、脂肪乳剤のPH値を6.0以下とすると、保存時に徐々に乳化が崩れるおそれがある。一方、輸液剤は従来から非定容性のプラスチック容器に充填され、瓶針等を必要としないクローズドシステムのものが使用されている。そして、このような容器は輸液剤の充填後、高圧蒸気滅菌処理が一般になされる。しかし、輸液剤に糖質等が含まれて輸液剤のPH値が高いと、その蒸気滅菌時に輸液剤が変色を起こす場合がある。このため、ブドウ糖等を含む高カロリー輸液剤にあつては、できるだけPH値を下げて調整を行っている。このような状況で、輸液剤のPH値を6.5以上に設定し、脂肪乳剤と糖とを共存させた場合、高圧蒸気滅菌時に糖質が変質を起こすことがある。更に、従来から知られているように、アミノ酸をも含有させると、輸液剤のPH値の調整は限られた電解質の量のみではできなくなる。また、従来から知られているように糖とアミノ酸とを共存させれば、高圧蒸気滅菌時にメイラード反応を生じて好ましくない。

【0007】第二に、人体の血漿中には重炭酸が存在し、その重炭酸濃度は、通常 $24\text{ mEq/L}$ 程度である。輸液により重炭酸を直接体内に投与する場合、また血液透析や腹膜透析により間接的に投与する場合等には、それぞれの溶液の重炭酸濃度を血漿中の濃度に合わせて調合することが望ましい。しかし、輸液剤はプラスチックの医療用容器内に充填されて、通常高圧蒸気滅菌等により完全に滅菌した状態で病院に提供される。このため、予め重炭酸を容器内の液に調合しておく、重炭酸は高圧蒸気滅菌時に殆ど炭酸ガスに分解する。また、従来のプラスチックの医療用容器に重炭酸を充填して高圧蒸気滅菌をしなくても、PH値の低い溶液内では、重炭酸は炭酸ガスに分解して消失する。このため、輸液剤等には重炭酸が使用されず、体内代謝でこれに代わるものとしてアセテート又はラクテートが添加されている。しかし、従来の高カロリー輸液剤に多量のアセテート等を用いた場合、アセテート等は直ぐに体内で分解されない患者、例えば肝障害のある患者がいるため、患者の体内はアシドーシスの傾向が見られる。また、上述のように糖質の安定性の面から輸液剤のPH値ができるだけ低

く抑えられると、投与患者には酸過剰投与、腎障害、下痢、嘔吐などを生じることがある。特にPH値が5.0以下では頻繁にこのような症状が見られる。

【0008】従って、本発明の目的は、アシドーシス等により腎障害、下痢、嘔吐等の生じることがなく、また脂肪乳剤を安定に維持できる脂肪乳剤を含む輸液剤の容器を提供することにある。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、脂肪乳剤を含む輸液剤が充填された輸液容器において、上記容器は柔軟なプラスチック容器からなり、該容器内が複数の室を有し、該室と室との隔離壁の全部又は一部は上記容器外からの隔離開放が可能で該室と室とを連通可能にする隔離開放手段で形成され、上記一の室にはPH値が6.5～10.0に維持された脂肪乳剤が収容され、上記二の室にはPH値が3.5～6.5に維持された糖質溶液が収容されていることを特徴とする脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器を提供することにより、上記目的を達成したものである。

【0010】本発明に係る輸液容器において、上記脂肪乳剤及び糖質溶液の室以外に、PH値が5.5～7.5に維持されたアミノ酸製剤を収容した室が設けられていることを特徴とすることができる。本発明に係る輸液容器によれば、上記隔離壁を開放した後の上記輸液剤のPH値が5.5～8.0の範囲にあることを特徴とすることにより、投与患者に腎障害や下痢などを生じさせることがない。本発明に係る輸液容器によれば、上記脂肪乳剤が収容される上記第一の室には、重炭酸塩が含有されることを特徴とすることにより、脂肪乳剤の安定化を図り、かつアシドーシス症状を極力抑えることができる。本発明に係る輸液容器によれば、上記輸液剤中のアセテート、又はラクテートの含有量が $40\sim 0\text{ mEq/L}$ に抑えられることを特徴とすることにより、肝障害者へのアシドーシス障害を防止することができる。本発明に係る輸液容器によれば、上記隔離開放手段が剥離可能なピールシール部であることを特徴とすることにより、容器の操作性及び経済性が向上し、上記輸液剤を院内で容易かつ無菌的に提供することができる。

#### 【0011】

【作用】上記輸液剤の容器にあつて、脂肪乳剤の調製液は、糖質の調製液及びアミノ酸の調製液と区別された室に充填され、PH値が6.5～10.0に維持される。また、糖質充填室の糖質溶液中に電解質を充填し、脂肪乳剤の充填室には多量の電解質を含む必要はないため、脂肪乳剤は安定な状態で室内に収容されることとなる。このため、高圧蒸気滅菌処理がされ、長期間保存されたとしても、脂肪乳剤の乳化状態が初期の状態と殆ど変わることがない。また、糖質溶液はできる限り酸性にすることが望ましいが、この場合の糖質溶液には、電解質中のアルカリ性分の一部は脂肪乳剤側で使用されるため、

かかる室においてPH値が低く維持され、高圧蒸気滅菌時に変質を起こすおそれが少なくなる。しかも、室同士を連通した際の輸液剤全体のPH値はほぼ中性付近に維持されるため、従来と相違して投与患者に腹痛などの障害を及ぼすおそれも少ない。

【0012】更に、上記輸液剤にあっては、重炭酸塩を脂肪乳剤に含めると、重炭酸塩が直接輸液剤内に含まれるため、体内でのPH値が維持され、従来のものと相違してアシドーシス等の電解質異常を生じることがない。即ち、上記輸液剤を投与すると、重炭酸の添加割合に応じてアセテートやラクテート等の電解質を少なくできるため、体内に直接重炭酸が作用し、体内中の重炭酸濃度が一定になる。

【0013】

【実施例】以下、本発明に係る脂肪乳剤を含む輸液剤の輸液容器の好ましい実施例を添付図面を参照しながら詳述する。図1は本発明に係る輸液容器の第一実施例の断面図、図2は第一実施例の輸液容器の使用時の断面図である。図3は本発明に係る輸液容器の第二実施例の半断面図、図4は本発明に係る輸液容器の第二実施例の判断断面図である。

【0014】本実施例に係る脂肪乳剤を含む輸液剤が充填された輸液容器1は、柔軟なプラスチック容器からなり、容器1内が複数の室を有し、室2、3、4の隔離壁の全部は容器1外からの隔離開放が可能で室2、3、4間を連通可能にする隔離開放手段5、6で形成され、第一の室2にはPH値が6.5～10.0に維持された脂肪乳剤12が収容され、第三の室4にはPH値が3.5～6.5に維持された糖質溶液14が収容されている脂肪乳剤12を含む輸液剤11の輸液容器である。また更に、輸液容器1は、第一の室2と第三の室4とは別に、第二の室3を有し、第二の室3にはPH値が5.5～7.5に維持されたアミノ酸製剤13が収容されている。

【0015】本実施例の輸液剤11の輸液容器1を更に詳しく説明すると、輸液容器1は、壁面が撓む不定容積性の樹脂容器からなる。本実施例において具体的には、容器1は、直鎖状低密度ポリエチレン及びポリプロピレンの混合組成物をインフレーション成形して作製したチューブ状のシートを、所定の大きさに裁断して形成したものである。裁断シートはその端部が熱溶着により完全に固着シールされ、固着シール部1Aは容器を形成する。容器1には固着シール部1Aの他に、外側から互いのシート内壁同士の剥離可能なピールシール部5、6が形成される。そして、ピールシール部5、6により容器1は第一の室2と第二の室3と第三の室4に分割隔離される。従って、容器1は完全な固着シール部1Aとピールシール部5、6とが形成され、このような異なるシール部の形成については、それ自体公知の完全固着シール部1Aと剥離可能なシール部5、6を有する医療用容器

の製造方法などを参照して作製することができる。

【0016】即ち、本実施例では、直鎖状低密度ポリエチレン（密度：0.916g/cm<sup>3</sup>、MI：2）とポリプロピレン（密度：0.90g/cm<sup>3</sup>、MI：0.7）を7：3の割合で（温度は175℃）混練りし、これをインフレーション成形し、肉厚200μm、長さ500mm、幅200mmのシートを作製する。次に周端をシールして容器1の形態とするためインパルスシーラー（富士インパルス株式会社製オートシーラFA-300-5W）でシールする。シール条件はシール時間1.5秒間、冷却時間5秒間である。一方、ピールシール部5、6は、上下から加熱金型で10mm幅、長さ200mmの区間を押さえシールする。かかるシール条件は、130℃～150℃の間で、12秒間プレス状態に置いた。尚、プレスによりシール面が完全に潰れないようにストッパーを設け過大なプレス圧が及ばないように調整する。尚、容器21には、固着シール部1A、1Aの形成と同時に、排出口7、8が設けられる。また、中央の第二の室3には切り欠き部9が形成される。

【0017】第一室2には脂肪乳剤12が排出口7から充填され、脂肪乳剤12は油脂を乳化剤を用いて精製水に分散させて調製した水中油型乳化剤が用いられる。乳化剤の調製はそれ自体公知の方法により、精製水に油脂及び乳化剤を加えた後、攪拌して粗乳化液を調製し、粗乳化液を高圧乳化法により乳化することにより行われる。脂肪乳剤12のPH値は、6.5～10.0、特に好ましくは7.0～9.0である。かかる範囲にある脂肪乳剤12は長期間の間、安定性が維持される。脂肪乳剤12の平均粒径は、1μm前後でも良いが、安定化のため比較的細かく調製され、0.05～0.5μm、特に0.1～0.3μmに調製される。脂肪乳化剤12の平均粒径が上記範囲を上回ると、長期間の保存性に問題を生じ、上記範囲を下回ると、製造上、極めて時間がかなり経済的でない。

【0018】脂肪乳剤12は、油脂が0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%の範囲に調製され、乳化剤が0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%の範囲に調製される。油脂添加量が上記範囲を上回ると、乳化粒子は水中油型が不安定となり、長期の保存に問題がある。また、上記範囲を下回れば、輸液剤11の全体での濃度が低くなるので好ましくない。脂肪乳剤12は、輸液剤11の全体の0.1～20重量%、特に0.5～20重量%になるように配合されることが望ましい。脂肪乳剤12の配合量が上記範囲を上回ると、肝障害或いは出血傾向などの副作用を生じやすくなる。一方、配合量が上記範囲を下回れば、十分な栄養供給がなされず、脂肪の投与が少ないために必須脂肪酸欠乏症を生じるおそれがある。

【0019】脂肪乳剤12には、多少の電解質を必要により含めることができ、ナトリウム、カリウム、及びク

ロール、その他の有機塩を添加することができる。また、上記PH値を調製する場合に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニウム塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが必要により添加される。特に、PH値の調製のために重炭酸塩を含ませるのが望ましく、重炭酸塩は、後述するように糖質の溶液に配合される電解質中のアセテート又はラクテート等の含有量を極力抑えて、アシドーシス症状の予防となる。重炭酸は乳化に影響を与えない範囲で添加され、輸液剤11の全体に対して1~65mEq/Lの濃度範囲になるように含有される。重炭酸は、血漿中の濃度付近が好ましく、特に、5~50、更には15~30mEq/Lの範囲で含有されることが望ましい。このため、後述の第三の室4に添加されるアセテート又はラクテートの濃度は、40mEq/L以下、特に重症肝障害者には、15~0mEq/Lの範囲で含有される。

【0020】脂肪乳化剤に用いられる油脂としては、食用油であれば植物油、動物油の何れの使用もなされ、例えば、大豆油、綿実油、サフラワー油、トウモロコシ油、椰子油、シソ油、エゴマ油等の植物油、肝油等の魚油、またはこれらから抽出、或いは合成される脂肪酸グリセリド類等である。乳化剤としては、従来から使用される医薬製剤の乳化剤等が用いられ、卵黄リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質、レシチン、グリセリン及びその他の非イオン性界面活性剤等である。重炭酸塩は混合時に溶解し易い重炭酸カリウム、或いは重炭酸ナトリウムの状態で添加することが望ましく、日本薬局方に基づく炭酸水素ナトリウム注射液のように100w/v%の水溶液（懸濁液）或いは濃厚液等が用いられる。

【0021】本実施例において、第一室2には200mLの脂肪乳剤12が収容され、脂肪乳剤12の平均粒径は0.2μm以下に調製して製造される。また、脂肪乳剤12のPH値は7.0~8.0の範囲に維持され、浸透圧比が1~1.4に調製される。脂肪乳剤12には大豆油（10.0重量%）と卵黄リン脂質（1.2重量%）と濃グリセリン（2.5重量%）が用いられ、総エネルギー量は100kcalに調製される。また、重炭酸塩として重炭酸ナトリウムが輸液剤全体での濃度が24mEq/Lになるように添加されている。

【0022】第二の室3には、切り欠き部9からアミノ酸製剤13が充填され、アミノ酸製剤13の充填後に切り欠き部9は熱溶着シールされて密封される。アミノ酸製剤中には必須アミノ酸（E）と非必須アミノ酸（N）とが配合され、その配合比はほぼ1程度に調製され、またPH値は5.5~7.5、好ましくは6.0~7.0に調製される。またアミノ酸製剤13中のアミノ酸濃度は、1~30g/dl、特に5~15g/dlに調製される。濃度が上記範囲を上回ると、輸液剤11全体のアミノ酸が過剰となり血中の窒素バランスを崩すおそれがある。

また、輸液剤11中でのアミノ酸の濃度は、0.5~15重量%、特に5~10重量%の範囲である。使用されるアミノ酸は、グリシン、L-アラニン、L-プロリン、L-アスパラギン酸、L-セリン、L-チロシン、L-グルタミン酸、L-システイン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-ヒスチジン等がある。アミノ酸は、遊離アミノ酸だけでなく、その無機塩類、有機塩類、生体内で加水分解可能なエステル、2以上のペプチド等のようにダイマーとして使用される場合もある。尚、必要により多少の電解質を加えても良い。本実施例において、第二の室3には250mLのアミノ酸製剤13が収容され、アミノ酸製剤13のPH値は6.0~7.0の範囲に維持され、浸透圧比が3.0に調製される。第二の室3のアミノ酸製剤13中の総アミノ酸濃度は10重量%で、総窒素量が1.56重量%で、EAA/NEAAの比が1.33で、分岐鎖アミノ酸が3.10重量%に調製される。

【0023】第三の室4には糖質溶液14が排出口8から充填され、糖質溶液14には主要な電解質も含まれる。第三の室4の糖質溶液14中での糖濃度は、5~70重量%、好ましくは10~50重量%の範囲に調製される。濃度が上記範囲を上回ると、電解質などとの溶解調製が困難となり、上記範囲を下回れば、糖質溶液14が他の溶液と混合され、希釈されたときの濃度が低すぎて、輸液量が過大となるおそれがある。また、混合後の輸液剤11中の糖濃度は、10~50重量%、特に20~30重量%になるようにすることが望ましい。糖質溶液14のPH値は、3.0~6.5、特に4.0~5.5に調製される。かかる範囲に糖質溶液14のPH値が調製されると、高圧蒸気滅菌処理時において変質、変色のおそれが少なくなる。糖質は主にグルコースであるが、この他にフルクトース、キシリトース、ソルビトース等も用いられる。

【0024】糖質溶液14に含まれる電解質には、輸液剤11の全体でNaが0~160mEq/L、Kが0~50mEq/L、Mgが0~20mEq/mL、Caが0~20mEq/L、Clが0~160mEq/L、ホスフェート0~20mEq/L、アセテート又はラクテートが0~70mEq/L、サルフェートが0~20mEq/L、グルコネートが0~20mEq/Lの範囲で用いられる。また、必要により亜鉛、鉄、マンガン、銅などの重金属塩やビタミン類が用いられる。ナトリウム、カリウム、マグネシウムなどにあつては、塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、グルコン酸塩、グリセロリン酸塩として用いられ、カルシウムにあつては、グリセロリン酸塩として用いられる。また、沈殿などを生じないようにリン供給を十分にするために、多価アルコール又は糖のリン酸エステルなどが用いられる。

ビタミン類にはビタミンA、ビタミンB類、ビタミンC、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類などが用いられる。更に、上述したように、脂肪乳剤12の溶液に重炭酸塩が用いられた場合は、アセテート又はラクテートの濃度が輸液剤11中で40mEq/L、特に15~0mEq/Lで用いることが望ましい。かかる範囲の濃度に抑えられると、投与患者のアシドーシスを防止することができる。本実施例では、糖質溶液14はPH値が5.0に調製されて第三の室4に550mL収容される。糖質としてはブドウ糖が80g、フルクトースが40g、キシリトースが20g使用されている。また、Naが35mEq、Kが20mEq、Mgが3mEq、Caが2mEq、Clが35mEq、アセテートが15mEq、サルフェートが4mEq、グルコネートが2mEqで用いられ、その他に、有機酸であるクエン酸が10mEq、リンが150mg、亜鉛が8μmolで用いられる。

【0025】尚、第一~第三の室2、3、4を連通させたときの輸液剤11のPH値は5.0~8.0、特に6.1~7.5の範囲に調製される。かかる範囲にあれば、酸性化による腹痛などが生じ難い。本実施例において輸液剤11のPH値は6.5に調製される。また、輸液容器1は排出口7、8及び切り欠き部9からそれぞれの製剤を充填した後、各排出口7、8がゴム栓10、10により密栓され、その後、容器1は高圧蒸気滅菌される。高圧蒸気滅菌は、局方の高圧蒸気滅菌方法に基づいて行われ、高圧蒸気滅菌には一般的なオートクレーブが使用され、オートクレーブ内は、例えば、不活性ガスで置換した後に110乃至130℃の温度で行う。

【0026】このような本実施例の輸液容器1にあっては、脂肪乳剤12は極めて安定な状態で保存され、製造後、半年においても殆ど乳化粒子に変化が見られなかった。また、アミノ酸製剤13及び糖質溶液14においても同様に変質及び変色が見られなかった。また、輸液容器1内の輸液剤11は、アセテート又はラクテート等の添加を極力抑えているため、投与患者のアシドーシスや酸過剰投与の電解質異常を防止することができる。またPH値を極端に低くすることがないので、投与患者に腹痛や嘔吐等の症状を起こさせることがない。尚、上記輸液剤11には、その他の電解質成分、糖質、ビタミン、及びアミノ酸などを含有させても良い。電解質成分としては例えば、マグネシウム、亜鉛、鉄、銅、マンガン、ヨウ素、リン等の水溶性塩を挙げることができる。また、上記輸液剤11は中心静脈経路から注入される高カロリー輸液剤として用いたが、本発明においては糖濃度を少し落として、末梢からの輸液剤としても良い。

【0027】次に、本発明に係る輸液容器の第二実施例を図3及び図4を参照しながら説明する。尚、第二実施例に使用される輸液剤11、その成分である脂肪乳剤12、アミノ酸製剤13、及び糖質溶液14は第一実施例

の輸液剤と同様なので、同一の符号を図3及び図4に示してその詳しい説明を省略する。図3及び図4に示す如く、本実施例の輸液容器21は、輸液剤11をプラスチック容器に充填した容器であり、容器1は複数の室22、23、24を有し、室22と室23と室24との隔離壁の一部は容器1外からの隔離開放が可能で室同士の連通を可能にする隔離開放手段であるクリックチップ25、26で形成される。そして、このような室22、23、24にも第一実施例と同様にPH値が調整された脂肪乳剤12、アミノ酸製剤13、及び糖質溶液14が滅菌或いは無菌的に収容される。

【0028】輸液容器21は、壁面が撓む不定容積性の樹脂容器からなる。本実施例において具体的には、容器21は、直鎖状低密度ポリエチレンを押し出し成形して作製したシートを延伸し、所定の大きさに裁断して形成される。裁断したシートは2枚に重ねられ、2枚のシートは熱溶着により所定の四方が完全に固着シールされると共に室22と室23と室24が隔離シールされ、周縁シール部1A及び隔離シール部1Bは非剥離状態になっている。隔離シール部1Bの形成時にクリックチップ25、26が2枚のシート間に液密に取り付けられ、通常、クリックチップ25、26は折り取り破壊されない限り、室22と室23と室24の間を不連通としている。即ち、クリックチップ25、26は樹脂成形物から形成され、一端が閉止した管状に形成される。そして、クリックチップ4はその閉止端の側面の切れ込み27でその閉止端が折り取られることにより、完全な両端開放型の管となる。

【0029】本実施例においての容器21の製造は、直鎖状低密度ポリエチレン（密度：0.916g/cm<sup>3</sup>、MI：2）のシートは、その肉厚200μm、長さ400mm、幅200mmのシートに裁断される。次に2枚の樹脂シートを重ねてその所定の周端を容器の形態とするためインパルスシーラー（富士インパルス株式会社製オートシーラFA-300-5W）でシールする。シール条件はシール時間1.5秒間、冷却時間5秒間である。容器21に汎用なポリオレフィン系樹脂を用いることは、経済的な面だけでなく、容器の充填物にとって望ましい。即ち、ポリオレフィン系樹脂は可塑剤等を含んでおらず、また官能基等を有していないため、輸液剤に悪影響がない。

【0030】このような構成された輸液容器21では、クリックチップ25、26の端部を折り取ることにより、各室22、23、24が連通され、第一実施例と同様な作用効果を奏することができる。尚、第一及び第二実施例では、ポリオレフィン系の直鎖状低密度ポリエチレン等を容器1、21に用いたが、不定容積性の樹脂容器ができる限り、他の樹脂に代えても良い。例えば、低密度ポリエチレン樹脂、高密度ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、軟質ポリエステル樹脂、塩素化ポリエ

チレン樹脂、塩化ビニル樹脂、エチレン酢酸ビニル共重合体等の可撓性に富んだ材料を用いることができる。また容器 1、21 の壁の厚みは、柔軟性、可撓性を有する限り、特にその厚みを限定するものではない。また、容器 1、21 は、多層樹脂構造でも良い。特に、外層或いは中間層等に炭酸ガスの難透過性の高い樹脂を用いることが望ましい。このような炭酸ガスのバリア性の高い樹脂層を設けた場合、容器 1、21 内の重炭酸塩 12 が若干分解し、炭酸ガスを放出したとしても、容器 1、21 の充填室からの炭酸ガス放出が極めて困難となり、容器の長期間の安定保存が更に保証される。

【0031】上記実施例では、シートなどから容器を成形したが、本発明はこれに限るものではなく、ブロー成形、真空成形した容器であっても良い。上記各実施例においては、隔離開封手段にクリックチップ及びピールシール部を用いたが、本発明では隔離開封手段をこれらに限る必要はない。例えば、ラバーストッパーなど把持密封手段等の易開封手段を隔離壁の一部又は全部に設けたものでも良く、また、隔離壁に連通針を有したプッシュアウト連通手段であっても良い。但し、室の分離性、開封操作性、製造容易性の点で、ピールシール部の隔離開封手段が特に望ましい。上記各実施例では、アミノ酸製剤 13 の室を設けたが、アミノ酸製剤 13 の投与をしない場合は、本発明においては必ずしも必要はない。

#### 【0032】

【発明の効果】以上説明したように本発明に係る脂肪乳

剤を含む輸液容器においては、脂肪乳剤とその他の成分を各室に分け、脂肪乳剤の PH 値を適宜調整したので、脂肪乳剤を安定に維持することができる。また、脂肪乳剤の安定化に重炭酸塩を配合すると、アシドーシス等による腎障害が防止される。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】第一実施例における輸液容器の断面図である。

【図 2】第一実施例の容器の使用時の断面図である。

【図 3】第二実施例における輸液容器の半断面図である。

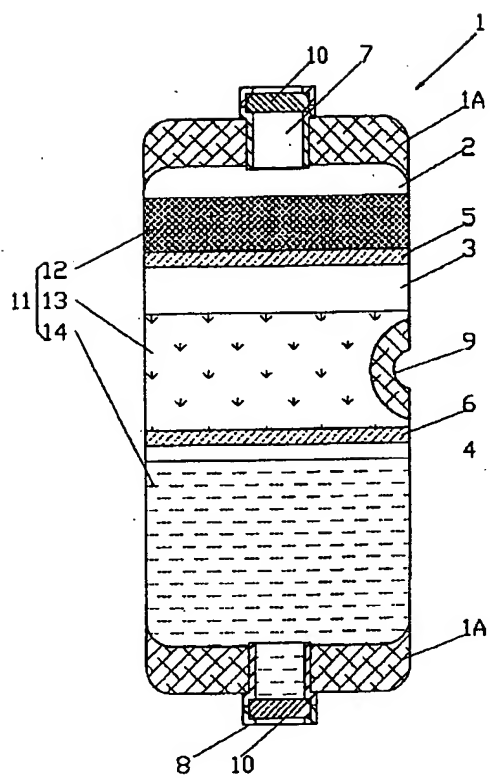
【図 4】第二実施例の容器の使用時の半断面図である。

#### 【符号の説明】

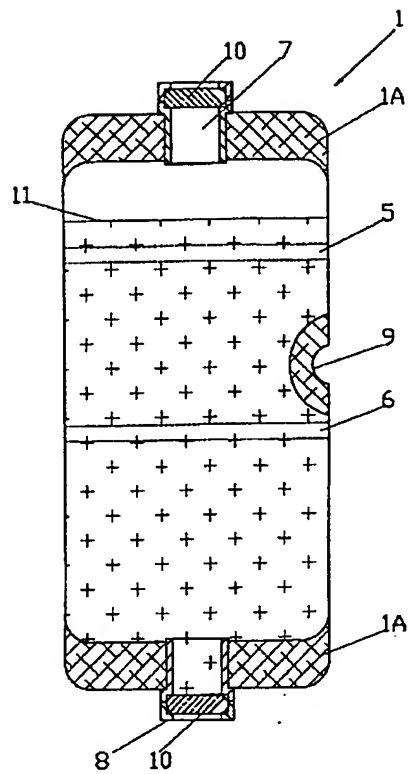
1、21	輸液容器
1A、21A	周縁シール部
2、22	第一の室
3、23	第二の室
4、24	第三の室
5、6	ピールシール部
7、8	排出口
9	切り欠き部
10	ゴム栓
11	脂肪乳剤を含む輸液剤
12	脂肪乳剤
13	アミノ酸製剤
14	糖質溶液
25、26	クリックチップ



【図1】

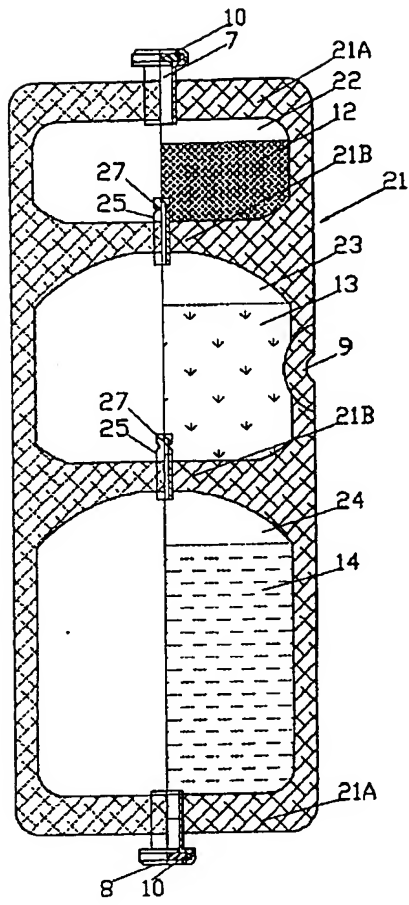


【図2】





【図3】



【図4】

